



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/44, 31/21, 31/195, 31/34, 31/22, 33/08, 33/26, 38/55, 31/535	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/26725 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 1995 (12.10.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00421 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. März 1995 (28.03.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 10 997.0 30. März 1994 (30.03.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ISIS PHARMA GMBH [DE/DE]; Galileistrasse 6, D-08056 Zwickau (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NOACK, Eike, Albrecht [DE/DE]; Lübisrather Strasse 37, D-41469 Neuss (DE). KOJDA, Georg [DE/DE]; Gotenring 33, D-50679 Köln (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DE, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND MEDICAMENTS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN UND ARZNEISTOFFE ZUR PRÄVENTION UND BEHANDLUNG ENDOTHELIALER DYSFUNKTION (57) Abstract The present invention describes the use of compounds which release or transfer nitrogen monoxide, of endogenous nitrogen monoxide formation stimulators, and of guanylate cyclase stimulators for preventing, treating and eliminating endothelial dysfunctions and diseases associated with or caused by said dysfunctions. The invention further describes the use of said compounds for preparing pharmaceutical products for said areas of application. (57) Zusammenfassung Vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden- oder übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung sowie von Stimulatoren der Guanylatzyklase zur Prävention, Behandlung und Beseitigung endothelialer Dysfunktionen und von mit diesen Dysfunktionen einhergehenden oder durch sie hervorgerufenen Erkrankungen sowie die Verwendung besagter Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen für die benannten Anwendungsgebiete.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Osterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Pharmazeutische Zubereitungen und Arzneistoffe zur Prävention und Behandlung
endothelialer Dysfunktion**

5

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

- 10 Die hier vorgelegte Erfindung betrifft die Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung sowie von Stimulatoren der Guanylatzyklase zur Prävention, Behandlung und Beseitigung endothelialer Dysfunktionen sowie von Erkrankungen, welche durch endotheliale Dysfunktionen hervorgerufen werden oder mit diesen einhergehen.
- 15 Erfindungsgemäß wird gleichzeitig die Bereitstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die benannten Indikationen ermöglicht.

Bekannter technischer Hintergrund

20

- Organische Salpetersäureester wie Glyceroltrinitrat (GTN) (Murrel, Lancet: 80, 113, 151 (1879)), Pentaerythrityltetranitrat (PETN) (Risemann et al., Circulation, Vol. XVII, 22 (1958), US-PS 2 370 437), Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) (DE-OS 22 21 080, DE-OS 27 51 934, DE-OS 30 28 873, DE-PS 29 03 927, DE-OS 31 02 947,
- 25 DE-OS 31 24 410, , EP-PS 45 076, EP-PS 57 847, EP-PS 59 664, EP-PS 64 194, EP-PS 67 964, EP-PS 143 507, US-PS 3 886 186, US-PS 4 065 488, US-PS 4 417 065, US-PS 4 431 829), Isosorbiddinitrat (ISDN) (L. Goldberg, Acta Physiolog.Scand. 15, 173 (1948)), Propatylnitrat (Médard, Mem. Poudres 35: 113 (1953)), Trolnitrat (FR-PS 984 523) oder Nicorandil (US-PS 4 200 640) und ähnliche Verbindungen sind
- 30 Vasodilatoren, die zum Teil seit Jahrzehnten schwerpunktmäßig bei der Indikation Angina pectoris bzw. ischämischer Herzkrankheit (IHK) breitesten therapeutischen Einsatz finden (Nitrangin[®], Pentalong[®], Monolong[®], Isoket[®], Elantan[®] u.a.). Vergleichbare und verbesserte pharmakologische Wirksamkeit beim Einsatz in den vorstehend genannten Indikationsgebieten weisen organische Nitrate neueren Typs wie beispielsweise SPM 3672
- 35 (N-[3-Nitratopivaloyl]-L-cystein-ethylester) (US-PS 5 284 872) sowie dessen Derivate auf. Auch die Verwendung von organischen Nitriten wie Isoamylnitrit als Koronardilatoren ist seit langem bekannt (Brunton, Lancet: 97 (1867)). Andere stickstoffmonoxidfreisetzende bzw. -übertragende Verbindungen wie beispielsweise Thionitrite, Thionitrate, S-Nitrosothiole oder Nitrosoproteine (Harrison et al., Circulation 87: 1461-1467 (1993))

sowie substituierte Furoxane (1,2,5-Oxadiazol-2-oxide, Furazan-N-Oxide) (Feelisch et al., Biochem. Pharmacol. 44: 1149-1157 (1992) oder substituierte Sydnonimine, insbesondere Molsidomin (DE-AS 16 95 897, DE-AS 25 32 124, DD-PS 244 980) sind gleichfalls als potente Koronardilatoren beschrieben. Alle diese Substanzen vermögen selbst oder in Form ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten, z.B. die Molsidomin-Metaboliten "SIN 1" und "SIN-1A" (Noack, Nitroglycerin VII, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1991, 23-28) sowie deren Derivate und Strukturanaloga (Noack und Feelisch, Molecular mechanism of nitrovascular bioactivation; in "Endothelial Mechanisms of Vasomotor Control" (Hrsgb. Drexler et al.), pp. 37-50, Steinkopff Verlag, Darmstadt, F.R.G (1991)), in vivo Stickstoffmonoxid zu liberieren oder zu übertragen.

Die galenische Verarbeitung der organischen Nitrate bzw. Nitrite sowie anderer stickstoffmonoxidliberierender oder -übertragender Verbindungen zu pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Angina pectoris bzw. der ischämischen Herzkrankheit sind allgemein bekannt. Sie erfolgt nach den dem pharmazeutischen Fachmann allgemein geläufigen Arbeitsweisen und -regeln, wobei sich die Auswahl der anzuwendenden Technologien und eingesetzten galenischen Hilfsstoffe in erster Linie nach dem zu verarbeitenden Wirkstoff richtet. Hierbei sind Fragen seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften, der gewählten Applikationsform, der gewünschten Wirkungsdauer sowie der Vermeidung von Arzneistoff-Hilfsstoff-Inkompatibilitäten von besonderer Bedeutung. Für Arzneimittel mit der Indikation Angina pectoris bzw. ischämischer Herzkrankheit ist vor allem die perorale, parenterale, sublinguale oder transdermale Applikation in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Sprays oder Pflastern beschrieben (DD-PS 293 492, DE-AS 26 23 800, DE-OS 33 25 652, DE-OS 33 28 094, DE-PS 40 07 705, DE-OS 40 38 203, JP-Anmeldung 59/10513 (1982)).

Neben den langjährig bekannten Anwendungen nitrosierend wirkender Substanzen ist deren Verwendung zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen beschrieben, welche ihre Ursache in pathologisch erhöhten Konzentrationen schwefelhaltiger Aminosäuren in Körperflüssigkeiten haben. Diese Krankheitszustände, hervorgerufen durch angeborene oder erworbene Defekte im Metabolismus dieser Aminosäuren und die durch erhöhte Blut- und Urinkonzentrationen besagter Aminosäuren (Homocystinurie) charakterisiert sind, werden unter dem Begriff Homocysteinämie zusammengefaßt (WO 92/18002).

Die antiischämische Wirksamkeit der organischen Nitrate und der anderen vorstehend benannten Substanzklassen wird über hämodynamische Effekte, insbesondere einen herzentlastenden Effekt, erklärt, der zu einer Einsparung des Sauerstoffverbrauches des Herzens führt bzw. das bei der IHK vorhandene Mißverhältnis zwischen O₂-Angebot und -Bedarf korrigiert. Ursache ist eine bevorzugte Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße

(venöses Pooling) bzw. Vorlastsenkung und eine direkte koronardilatatorische Wirkung insbesondere im Bereich von Koronarstenosen. Hierdurch wird möglicherweise gerade die poststenotische Minderperfusion günstig beeinflusst (positiver Steal-Effekt), da die organischen Nitrate in atherosklerotischen Gefäßarealen offensichtlich potenter wirken als in gesunden Gefäßabschnitten (Kojda et al., Endothelium 1 (Suppl.): Abstr. 299, p. s76 (1993)), insbesondere im Bereich von Koronarstenosen. Vermittelt wird dieser rein hämodynamische Effekt durch radikalisiertes Stickstoffmonoxid, NO \cdot , das einheitlich aus allen Nitrovasodilatoren trotz der sehr unterschiedlichen chemischen Struktur der Verbindungen freigesetzt wird. Die Bioaktivierungswege, die letztendlich zur Bereitstellung von NO \cdot vor Ort, also in der Endothelzelle und glatten Muskelzelle des Gefäßes führen, sind allerdings sehr unterschiedlich (Noack und Feelisch, Molecular mechanism of nitrovascular bioactivation; in "Endothelial Mechanisms of Vasomotor Control" (Hrsgb. Drexler et al.), pp. 37-50, Steinkopff Verlag, Darmstadt, F.R.G.(1991)). Dies konnte durch direkte NO-Messung mittels unterschiedlicher Techniken in den letzten Jahren zweifelsfrei geklärt werden (Methode Noack et al., Neuroprotocols 1: 133-139 (1992)). NO wirkt dadurch vasodilatatorisch, daß es die lösliche Guanylatzyklase aktiviert. Dadurch wird die Bildung von cGMP aus GTP stimuliert. cGMP führt seinerseits zu diversen Phosphorylierungsreaktionen (z.B. an Proteinkinasen), die die intrazelluläre Ca-Speicherung fördern (Karczewski et al., Z. Kardiol. 79 (Suppl. 1): 212 (1990)). Durch das Absinken des intrazellulären freien Ca $^{2+}$ -Spiegels kommt es dann zur Relaxation. Seit dem Jahre 1987 weiß man, daß der Endothelium derived relaxing factor (EDRF) mit NO oder einer NO-haltigen Substanz identisch ist (Palmer et al., Nature, 327: 524-526 (1987); Ignarro et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84: 9265-9269 (1987)) und eine wichtige Bedeutung für die lokale Durchblutung hat.

Die Endothelzellen bilden im Bereich der Innenwand der Blutgefäße einen lückenlosen Monolayer. Dadurch ergibt sich für den erwachsenen Menschen eine Gesamtoberfläche von ca. 800 m 2 mit einem Eigengewicht, das mit 1,5 bis 2 kg demjenigen der menschlichen Leber entspricht. Die von den Endothelzellen ausgeübten Funktionen betreffen aus heutiger Sicht zweierlei: eine mechanische und eine funktionelle. Zum einen üben sie eine Art Barrierefunktion aus, mit dem das Eindringen von Blutbestandteilen wie z.B. von Low-density-Lipoproteine (LDL) in die lumennahe Gefäßwand (Intima) verhindert werden soll. Zum anderen besitzen sie eine endokrine Funktion. Durch unterschiedliche Stimuli kommt es zur vermehrten Synthese von bioaktiven Stoffen wie von EDRF/NO und Prostaglandin-I $_2$ (PGI $_2$), mit denen die Funktion der strömenden Zellen (Pohl und Busse, Eur. Heart J.: 11 (Suppl. B) 35-42 (1990)), die regionale Hämodynamik (Furchgott, Circ. Res. 53: 557-573 (1983)) und der strukturelle Aufbau der Gefäßwand (Di Corleto, Exp. Cell Res. 153: 167-172 (1984)) fundamental beeinflusst werden. Damit erklärt sich zugleich zwanglos, daß es bei einer Schädigung des Endothels, aus welcher Ursache auch immer (Endothelschäden durch

- Hypercholesterinämie (T.J. Verbeuren et al., *Circ. Res.* 58: 552-564 (1986), Endothelschäden in der Postinfarktphase (M.R. Sigreid et al., *Circ.* 86 (Suppl.1): 21 (1992)), zu einer pathologischen Beeinflussung der endothelialen Funktion kommt, die unterschiedliche Folgen haben kann. Dazu zählen eine regionale Vasokonstriktion bzw. ein
- 5 Vasospasmus und Umbau- bzw. Wachstumsprozesse in der Gefäßwand, die als initiale Prozesse der Atherogenese angesehen werden.

- Die endotheliale Dysfunktion ist allgemein durch eine Einschränkung oder einen Verlust der endothelvermittelten physiologischen Vasodilatation charakterisiert. Gleichzeitig ist eine
- 10 Herabsetzung oder Aufhebung der NO-vermittelten Gefäßrelaxation, des durch NO vermittelten Gefäßschutzes und der durch NO unterdrückten Wachstumsvorgänge in der Intima und Media zu beobachten. Die endotheliale Dysfunktion ist ferner gekennzeichnet durch proliferative Prozesse in der Gefäßwand infolge erhöhter Mitogenese, eine erhöhte endotheliale Adhäsion und Migration von Leukozyten und Makrophagen sowie eine
- 15 vermehrte Oxydation der Low-density-Lipoproteine (LDL), die endothelschädigend sind. Sie wird regelmäßig bei pathophysiologischen Zuständen im Rahmen der Atherosklerose, Hypertonie, Hypercholesterinämie, des Diabetes mellitus und der Herzinsuffizienz beobachtet (Creager et al., *J. Clin. Invest.* 86: 228-234 (1990); Linder et al., *Circulation* 81: 1762-1769 (1990); Zeiher et al., *Circulation* 83: 391-401 (1991)). Ebenso sind Hypoxie und
- 20 geringe Scherkräfte Auslösemomente für eine endotheliale Dysfunktion. Sie führt u.a. dazu, daß vasoaktive Stoffe wie Acetylcholin oder Serotonin, die normalerweise eine Vasorelaxation hervorrufen, wegen ihrer direkten vasokonstriktorischen Effekte an der glatten Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion bewirken, die das Krankheitsbild negativ beeinflussen (Golino et al., *N. Engl. J. Med.* 324: 641-648 (1991)). Die physiologische
- 25 vasomotorische Regulation ist also bei endothelialer Dysfunktion nicht nur gestört sondern ins Gegenteil verkehrt. Noch ausgeprägter sind diese Veränderungen bei atherosklerotischem Umbau der Gefäßinnenwand (Ludmer et al., *N. Engl. J. Med.* 315: 1046-1051 (1986)).
- 30 Das Endothel trägt mit seiner autokrinen und parakrinen Aktivität nicht nur zur Gesunderhaltung der Wand des Blutgefäßes bei, sondern beeinflusst auch die Wirkung exogener NO-Liberatoren wie PETN oder GTN dadurch, daß es selbst EDRF/NO bildet. Entfernt man das Endothel z.B. auf mechanischem Wege von der Arterienwand (bei invasiver Katetherdiagnostik oder extrakorporal an isolierten Gefäßsegmenten) oder
- 35 supprimiert man die endotheliale NO-Bildung durch spezifische Inhibitoren, so wird die vasodilatatorische Wirkung von Nitrovasodilatoren wie GTN oder PETN verstärkt (Busse et al., *Cardiovasc. Pharmacol.* 14 (Suppl. 11): S81-S85 (1989); Kojda et al., *J. Vasc. Res.* 29: 151 (1992A)). Pharmakologische Inhibierung der endothelialen NO-Synthese führt zum gleichen Effekt an Koronarvenen (Kojda et al., *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*

346: R35 (1992B)). Es ist bekannt, daß die Wirkung von Calciumantagonisten, insbesondere solcher vom 1,4-Dihydropyridintyp (DHP's) nach Entfernung des Endothels abgeschwächt ist (Kojda et al., Bas. Res. Cardiol. 86: 254-256 (1991)). Weitere Untersuchungen zeigten, daß diese Substanzen wahrscheinlich Stimulatoren der
5 endothelialen NO-Bildung und -Freisetzung sind (Günther et al., Basic Res. Cardiol. 87: 452-460 (1992)). Ebenso entfalten Kinine wie Bradykinin ihre biologische Wirksamkeit über die vermehrte endotheliale Bildung und Freisetzung von EDRF/NO (V.A. Briner et al., Am. J. Physiol. 264: F322-F327 (1993); Kelm et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 154: 236-244 (1988)).

10

Darlegung der Erfindung

15 Endotheliale Dysfunktionen werden heute als Auslöser häufiger und pathophysiologisch bedeutungsvoller Herz- und Kreislauferkrankungen wie der Atherosklerose angesehen. Prävention, Behandlung und Beseitigung dieser Dysfunktionen und damit einhergehender oder durch sie hervorgerufener Erkrankungen stellen daher wichtige therapeutische Notwendigkeiten dar.

20 Es wurde nun gefunden, daß die Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung sowie von Stimulatoren der Guanylatzyklase, insbesondere von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, zur Prävention, Behandlung und Beseitigung endothelialer Dysfunktionen sowie von mit diesen Dysfunktionen einhergehenden und/oder durch sie hervorgerufenen
25 Erkrankungen geeignet ist. Diese endothelialen Dysfunktionen und Erkrankungen sind vor allem Endothelschäden durch Hypercholesterinämie, Endothelschäden durch Hypoxie, Endothelschäden durch mechanische und chemische Noxen, insbesondere bei und nach medikamentöser und mechanischer Wiederöffnung stenosierter Gefäße z.B. nach perkutaner transluminaler Angiographie (PTA) und perkutaner transluminaler Koronarangiographie
30 (PTCA), Endothelschäden in der Postinfarktphase (endotheliale Dysfunktion bei Reperfusion), endothelial vermittelte Reokklusion nach Bypass-Operation, Durchblutungsstörungen peripherer Arterien sowie Herz- und Kreislauferkrankungen wie Atherosklerose, Hypertonie, inklusive pulmonaler und portaler Hypertonie, hypertone Herzkrankheit, diabetische Mikro- und Makroangiopathie, koronare Herzkrankheit,
35 Herzinsuffizienz oder andere Erkrankungen, die kausal auf endothelialen Dysfunktionen beruhen.

Stickstoffmonoxidfreisetzende und/oder -übertragende Verbindungen, Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung sowie Stimulatoren der Guanylatzyklase im Sinne

- dieser Erfindung sind unter anderem direkt oder indirekt auf die Guanylatzyklase wirkende Verbindungen, wobei als indirekte Stimulatoren der Guanylatzyklase Verbindungen aufgefaßt werden, welche Stimulatoren der Guanylatzyklase freizusetzen vermögen oder deren enzymwirksame Konzentration anderweitig erhöhen und/oder gegenüber Inhibitoren der
- 5 Guanylatzyklase antagonistisch wirken oder deren enzymwirksame Konzentration anderweitig erniedrigen. Als indirekte Stimulatoren der Guanylatzyklase gelangen unter anderem Verbindungen zum Einsatz, die geeignet sind, die endogene NO-Bildung oder -Freisetzung zu steigern wie Kalziumantagonisten, insbesondere solche vom
- 10 1,4-Dihydropyridintyp, beispielsweise Nifedipin, Felodipin, Nimodipin, Amlodipin und andere. Ebenso geeignet ist der Einsatz von Verbindungen, welche den endothelialen Kiningehalt zu erhöhen vermögen. Vor allem sind dies Stimulatoren der Kininrezeptoren wie Kinine oder analog wirkende Substanzen, Stimulatoren der endothelialen Kininbildung sowie Inhibitoren des Kininabbaus, insbesondere Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) wie Captopril, Enalapril, Moexipril, Ramipril und verwandte
- 15 Wirkstoffe. Die Verwendung von Verbindungen, welche ihre Wirkung allgemein durch Freisetzung und/oder Übertragung endogenen oder exogen Stickstoffmonoxids entfalten, ist die besonders bevorzugte Ausführungsform vorliegender Erfindung. Speziell in Betracht kommende Substanzklassen und Verbindungen sind hierbei organische Nitrate, insbesondere Glyceroltrinitrat, Pentaerythryltetranitrat, Isosorbid-5-mononitrat,
- 20 Isosorbiddinitrat, Mannitolhexanitrat, Inositolhexanitrat, Propatylnitrat, Trolnitrat, Nicorandil, neuere Nitrate wie SPM 3672 sowie deren physiologisch verträgliche Derivate, organische Nitrite wie Isoamylnitrit, Thionitrite, Thionitrate, S-Nitrosothiole wie S-Nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamin, Nitrosoproteine, stickstoffmonoxidliberierende Furoxanderivate, stickstoffmonoxidliberierende Sydnomininderivate, insbesondere Molsidomin, Mesocarb
- 25 sowie deren Analoga, Nitrosylkomplexverbindungen, insbesonder Eisen-Nitrosylverbindungen wie Nitroprussid-Natrium sowie Stickstoffmonoxid selbst. Da die Stickstoffmonoxidfreisetzung und/oder -übertragung hierbei in vivo oftmals über pharmakologisch aktive Metaboliten erfolgt, sind diese grundsätzlich ebenso geeignet im Sinne der vorliegenden Erfindung verwendet zu werden. Gleichzeitig ist die Verwendung
- 30 von physiologisch verträglichen Derivaten aller vorstehend benannten Verbindungen möglich. Vor allem gebräuchliche Additionsverbindungen, Salze oder enzymatisch bzw. hydrolytisch spaltbare Verbindungen wie Ester, Amide und ähnliche stellen mögliche Variationen dar.
- Die Auswahl des jeweiligen Wirkstoffes richtet sich nach allgemeinen pharmakologischen
- 35 Grundsätzen und den therapeutischen Erfordernissen, welche dem Fachmann geläufig sind. Weiterhin sind neben dem gewünschten pharmakologischen Effekt der Gesundheitszustand, das Krankheitsstadium, die physische Kondition, die bekannten Wirkungen und Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, die Behandlungshäufigkeit, die Anwendungsdauer, Arzneimittelinteraktionen sowie parallele Arzneimittelanwendungen zu berücksichtigen.

Die Dosierung erfolgt in jeweils therapeutischen Dosen, die sich an denen orientieren, in welchen die jeweiligen Wirkstoffe bereits für bekannte Indikationen verwendet werden. Die tägliche Gesamtdosis kann wirkstoffabhängig bis zu 500 mg betragen. Im allgemeinen werden Tagesdosen bis zu 350 mg ausreichend sein. Dosierung und Dosierungsintervall sind so zu wählen, daß möglichst konstante therapeutische Plasmaspiegel aufgebaut werden. Die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen können selbst oder als Teil einer galenischen Präparation, als Einzelwirkstoff oder in Kombination miteinander bzw. mit bekannten Herz-/ Kreislaufterapeutika, beispielsweise ACE-Hemmern, Antiatherosklerotika, Antihypertensiva, Betablockern, Cholesterinsenkern, Diuretika, Kalziumantagonisten, Koronardilatoren, Lipidsenkern, periphere Vasodilatoren, Thrombozyten-Aggregationshemmern oder anderen, ebenfalls als Herz-/ Kreislaufterapeutika eingesetzten Substanzen, kombiniert, ihrer Verwendung zugeführt werden.

Die Bereitstellung von galenischen Zubereitungen erfolgt dabei nach den dem pharmazeutischen Fachmann allgemein geläufigen Arbeitsweisen und -regeln, wobei sich die Auswahl der anzuwendenden Technologien und eingesetzten galenischen Hilfsstoffe in erster Linie nach dem zu verarbeitenden Wirkstoff richtet. Hierbei sind Fragen seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften, der gewählten Applikationsform, der gewünschten Wirkungsdauer, des Wirkungsortes sowie der Vermeidung von Arzneistoff-Hilfsstoff-Inkompatibilitäten von besonderer Bedeutung. Es obliegt daher dem Fachmann anhand bekannter Stoff- und Verfahrensparameter in an sich trivialer Weise Arzneiform, Hilfsstoffe und Herstellungstechnologie auszuwählen. Die betreffende Arzneiform soll dabei so ausgestaltet sein, daß sie zur Erzielung konstanter therapeutischer Plasmaspiegel, den jeweiligen Wirkstoff in einer Menge enthält, welche es ermöglicht, die Tagesdosis bei freisetzungsgesteuerten Systemen auf 1 bis 2 und bei anderen Arzneiformen auf bis zu 10 Einzeldosen zu verteilen. Ebenso geeignet ist eine kontinuierliche Applikation mittels Langzeitinfusion.

Erfindungsgemäß können die benannten Verbindungen vor allem oral, intravenös, parenteral, sublingual oder transdermal appliziert werden. Die jeweilige Arzneizubereitung wird bevorzugt in flüssiger oder fester Form bereitgestellt. Hierfür geeignet sind Lösungen, insbesondere zur Zubereitung von Tropfen, Injektionen oder Aerosolsprays, desweiteren Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Pulver, Pastillen, Implantate, Suppositorien, Cremes, Gele, Salben, Pflaster oder andere transdermale Systeme.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten übliche galenisch einsetzbare, organische oder anorganische Träger- und Hilfsstoffe, welche selbst gegenüber den jeweiligen Wirkstoffen chemisch indifferent sind. Geeignet hierfür sind, ohne darauf beschränkt zu sein, Wasser, Salzlösungen, Alkohole, Pflanzenöle, Polyethylenglycole, Gelatine, Laktose,

- Amylose, Magnesiumstearat, Talkum, hochdisperses Siliziumdioxid, Paraffin, Fettsäuremono- und diglyceride, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon und ähnliche. Die Zubereitung kann sterilisiert und, wenn notwendig, mit Hilfsstoffen wie Füllmitteln, Bindemitteln, Gleit-, Formentrenn-, Schmier-, Zerfalls-, Feuchthalte-, Adsorptions- oder
- 5 Gegensprengmitteln, Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Emulgatoren, Lösungsvermittlern, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Pufferlösungen, Farb-, Duft-, Aroma- oder Süßstoffen versetzt sein. Der pharmazeutischen Fachmann wird anhand bekannter Stoffparameter eine geeignete Auswahl zur Vermeidung von Arzneistoff-Hilfsstoff-Inkompatibilitäten treffen.
- 10 Mit der dargelegten Erfindung wird eine neue therapeutische Möglichkeit eröffnet, pathologischen Situationen, die wie die Hypoxie, hohe Serumcholesterolspiegel, erhöhter Blutdruck, Diabetes, poststenotische Reperfusion z.B. bei Myokardinfarkt und mechan. und chem. Noxen, u.a., die eine endotheliale Dysfunktion fördern, entgegenzuwirken bzw. die
- 15 Entstehung einer endothelialen Dysfunktion gänzlich zu verhindern. Die therapeutische Anwendung geeigneter Verbindungen, gleichgültig in welcher galenischen Präparation, erlaubt daher wie ausgeführt erstmals die Prävention und aktuelle Therapie von Herz- und Gefäßerkrankungen dieser Ätiologie wie beispielsweise der Atherosklerose und der daraus resultierenden Folgekrankheiten. Hierzu zählen die koronare Herzkrankheit, Gefäßstenosen
- 20 und Durchblutungsstörungen der peripheren Arterien, Mikro- und Makroangiopathien im Rahmen des Diabetes mellitus etc. Überraschenderweise zeigen die oben gekennzeichneten Verbindungen eine eigenständige endothelschützende Wirkung, die unabhängig von den bisher bekannten, insbesondere den rein hämodynamischen und antiischämischen Eigenschaften z.B. der organischen Nitrate oder deren Wirksamkeit bei Hypercysteinämie,
- 25 ist. Ihr Einsatz vermag daher diese pathologischen Vorgänge zum Stillstand zu bringen oder sie sogar rückgängig zu machen, solange sie noch nicht irreversibel sind. Es handelt sich dabei also um eine unerwartete, neuartige Wirkungskomponente, die bisher nicht beschrieben wurde und in dieser Form auch nicht zu erwarten war.
- 30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung hinsichtlich ihres Wesens und ihrer Ausführung näher erläutern, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 Experimente an einem pharmakologischen in vivo-Modell (Neuseeländer-Kaninchen)

Cholesterolfütterung ist im Tierexperiment geeignet, innerhalb von Wochen bis Monaten eine endotheliale Dysfunktion zu erzeugen, die es erlaubt, Einflüsse von Pharmaka zu untersuchen und zu quantifizieren (Jayakody et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 63: 1206-10 1209 (1985); Verbeuren et al., Circ. Res. 58: 552-564 (1986); Freiman et al., Circ. Res. 58: 783-789 (1986)).

Gruppen von jeweils 9 weiblichen Neuseelandkaninchen wurden mit einer Standardkost oder einer cholesterinangereicherten (0,75%) Kost (40 g/kg/Tag) über einen Zeitraum von 15 Wochen gefüttert. Die Cholesterinfütterung führte zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von $69,8 \pm 10,4$ auf $907,1 \pm 85,5$ mg/dl und rief atherosklerotische Läsionen im Bereich der Aorta hervor, die nach Färbung mit Sudan IV mittels computerunterstützter Laser-Scanning-Technik quantifiziert wurden. Die aortalen Veränderungen umfaßten am Aortenbogen eine Fläche von $73,3 \pm 1,9$ %, an der Thorakalaorta eine solche von $46,3 \pm 2,5$ % und im Bereich der Abdominalaorta $49,6 \pm 3,5$ % (Abb. 2, Kontrolle).

20

Beispiel 2

Die atherosklerotisch geschädigten Gefäße zeigten auf Phenylephrin eine unveränderte Kontraktionsbereitschaft, die endothelvermittelte Vasorelaxation nach Gabe von $1 \mu\text{M}$ Acetylcholin war im Vergleich zu den Kontrollen (Standarddiät) jedoch in ihrer Funktion in 25 einer Weise verändert, die am besten als endotheliale Dysfunktion beschrieben werden kann. Die Segmente der thorakalen Aorta der cholesterolgefütterten Tiere (+) zeigen eine signifikant schwächere Empfindlichkeit gegenüber Acetylcholin als die Aortensegmente der Kontrolltiere (Abb. 1). Der Grad der gemessenen endothelialen Dysfunktion korrelierte 30 direkt mit der jeweiligen Schwere der atherosklerotischen Läsionen ($r = 0.67$, $p < 0.0001$) (Abb. 3). Diese Daten belegen, daß sich nach Fütterung mit Cholesterol eine endotheliale Dysfunktion entwickelte.

Beispiel 3

35

Zwei weitere Kollektive von je neun weißen Neuseeländer Kaninchen erhielten zusätzlich Pentaerythryltetranitrat (PETN) (6 mg/kg/Tag), wobei das Pharmon in das Pressfutter eingearbeitet wurde. Bei den gleichzeitig mit PETN behandelten Tieren kam es zu einer signifikanten Reduktion der atherosklerotischen Läsionen. Das Ausmaß dieser Läsionen

wurde entsprechend Beispiel 1 bestimmt. Es fand sich ein signifikant verminderter Anteil atherosklerotischer Schäden in allen Teilen der Aorta (Aortenbogen: $58,6 \pm 2,1\%$, Thorakalaorta $34,7 \pm 2,0\%$ und Abdominalaorta $39,3 \pm 3,1\%$) (Abb. 2).

5

Beispiel 4

Gleichfalls war nach PETN-Fütterung kein signifikanter Unterschied bei der maximalen ($1 \mu\text{M}$ Acetylcholin) endothelvermittelten Relaxation mehr im Vergleich zu den nicht mit Cholesterol gefütterten Tieren (endotheliale Dysfunktion) zu beobachten, so daß diese
10 Ergebnisse einen eindeutigen protektiven Effekt des Nitrovasodilators PETN aufzeigen, da dieser eine endotheliale Dysfunktion im Sinne der hier vorgelegten Erfindung verhinderte (Abb. 3 und 4; Tabelle 1).

Der Vergleich zwischen Abbildung 3 und 4 zeigt, daß PETN das Ausmaß
15 atherosklerotischen Läsionen verringern und die Endothelfunktion verbessern kann. Der schlechtere Korrelationskoeffizient in der PETN-Gruppe weist darauf hin, daß PETN ebenfalls zu einer Dissoziation der engen Beziehung zwischen atherosklerotischen Läsionen und der Endothelfunktion führt.

20 Tabelle 1 zeigt den Einfluß von PETN (6mg/kg/Tag) auf die Entwicklung der endothelialen Dysfunktion in der thorakalen Aorta weißer Neuseeländer Kaninchen, die durch Fütterung mit einer Cholesterol-Diät ($0,75\%$; 15 Wochen) induziert wurde. Die Wirkstärke des endothelabhängigen Vasodilators Acetylcholin ist ausgedrückt als die Konzentration (in -
logM; pD_2 -Wert), die bei kumulativer Gabe die Hälfte der Wirkung des Vasokonstriktors
25 Phenylephrin antagonisierte (je höher dieser Wert, umso stärker die Wirkung von Acetylcholin). Die maximale dilatatorische Wirkung ist ausgedrückt als der Prozentsatz der Wirkung des Vasokonstriktors Phenylephrin, der bei der maximal wirksamen Konzentration von Acetylcholin ($1 \mu\text{M}$) antagonisiert wurde. Die durch alleinige Cholesterolfütterung (Kontrolle) induzierte endotheliale Dysfunktion ist erkennbar an der signifikant reduzierten
30 Wirkstärke und Maximalwirkung von Acetylcholin (*, $p < 0,05$). Bei gleichzeitiger Fütterung von PETN lassen sich die Unterschiede nicht mehr nachweisen. Darüber hinaus verbessert PETN signifikant (#, $p < 0,05$) die Wirkstärke von Acetylcholin und damit die Endothelfunktion nach Cholesterolfütterung, während es nach Standardfütterung zu einer signifikanten Verschlechterung der Endothelfunktion kommt. Insgesamt zeigt dies den
35 protektiven Effekt von PETN auf die Endothelfunktion bei experimentell induzierter Atherosklerose auf. Die Resorption und das Anfluten von PETN im Plasma läßt sich auch 24 h nach der letzten Fütterung der Tiere anhand der gemessenen Konzentrationen des Metaboliten Pentaerythritylmononitrat (PEMN) im Plasma demonstrieren (Abb. 5).

Tabelle 1:

	Kontrolle		PETN	
	Standard	Cholesterol	Standard	Cholesterol
Wirkstärke von Acetylcholin [pD ₂ -Werte]	6,91 ± 0,02	6,12 ± 0,05*	6,62 ± 0,06#	6,47 ± 0,13#
max. dilatatorische Wirkung von Acetylcholin [%]	84,8 ± 1,2	60,7 ± 8,5*	74,7 ± 4,9*	65,0 ± 4,7

5

Beispiel 5

Eine typische Tablette hat die Zusammensetzung:

	Pentaerythryltetranitrat	ISIS PHARMA	20 mg
10	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
	Gelatine	DAB 10	3 mg
	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
15	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/> 273 mg

Beispiel 6

Eine Tablette mit einem Gehalt von 20 mg Pentaerythryltrinitrat (PETriN) hat die Zusammensetzung:

5	PETriN		20 mg
	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
	Gelatine	DAB 10	3 mg
10	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/>
15			273 mg

Beispiel 7

Eine Tablette mit einem Gehalt von 20 mg Pentaerythryldinitrat (PEDN) hat die Zusammensetzung:

	PEDN		20 mg
	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
25	Gelatine	DAB 10	3 mg
	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/>
30			273 mg

Beispiel 8

Eine Tablette mit einem Gehalt von 20 mg Erythrityltetranitrat (ETN) hat die Zusammensetzung:

5	ETN		20 mg
	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
	Gelatine	DAB 10	3 mg
10	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/>
15			273 mg

Beispiel 9

Eine Tablette mit einem Gehalt von 20 mg Isosorbidmononitrat (ISMN) hat die Zusammensetzung:

	ISMN		20 mg
	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
25	Gelatine	DAB 10	3 mg
	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/>
30			273 mg

Beispiel 10

Eine Tablette mit einem Gehalt von 20 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) hat die Zusammensetzung:

5	ISDN		20 mg
	Laktose	DAB 10	137 mg
	Kartoffelstärke	DAB 10	80 mg
	Gelatine	DAB 10	3 mg
10	Talkum	DAB 10	22 mg
	Magnesiumstearat	DAB 10	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	DAB 10	6 mg
			<hr/>
15			273 mg

Beispiel 11

Eine Tablette mit einem Gehalt von 40 mg Pentaerythryltetranitrat (PETN) und 40 mg Propranololhydrochlorid hat die Zusammensetzung:

	PETN	40 mg
	Propranololhydrochlorid	40 mg
	Laktose	224 mg
25	Kartoffelstärke	80 mg
	Gelatine	3 mg
	Talkum	22 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
	Siliziumdioxid, hochdispers	6 mg
30		<hr/>
		420 mg

35

Hierzu 5 Seiten Abbildungen

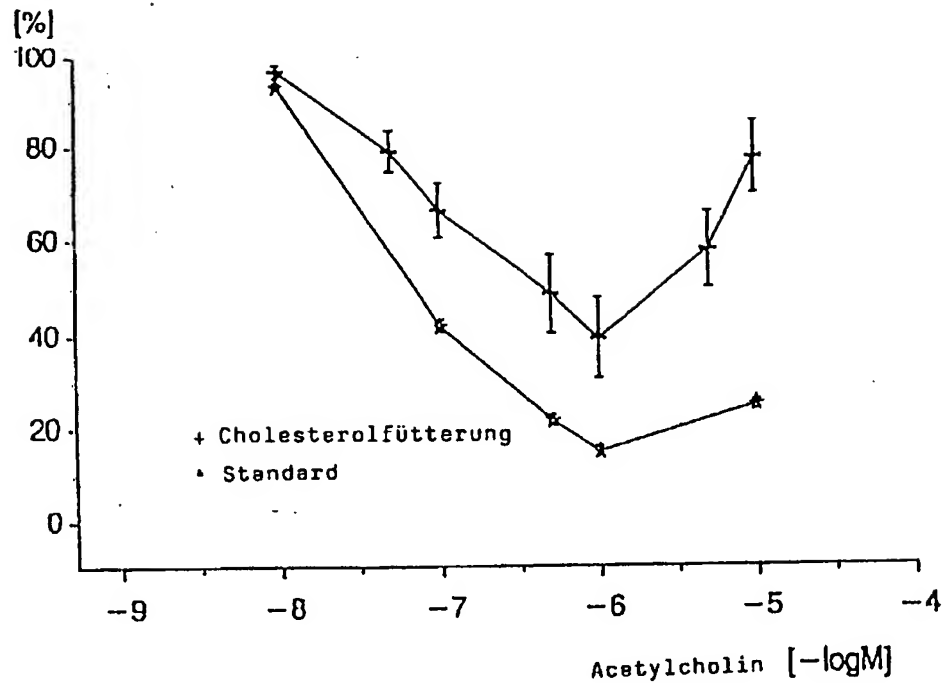


Abbildung 1:

Entwicklung der endothelialen Dysfunktion nach Fütterung weißer Neuseeländer Kaninchen mit einer Cholesterol-Diät (0,75%; 15 Wochen). Dargestellt ist die vasorelaxierende Wirkung des endothelabhängigen Vasodilatators Acetylcholin, und damit die Funktionsfähigkeit des Endothels, ausgedrückt als Prozentsatz der bei jeder gegebenen Konzentration noch verbleibenden Vorkontraktion, welche durch den Vasokonstriktor Phenylephrin ausgelöst wurde.

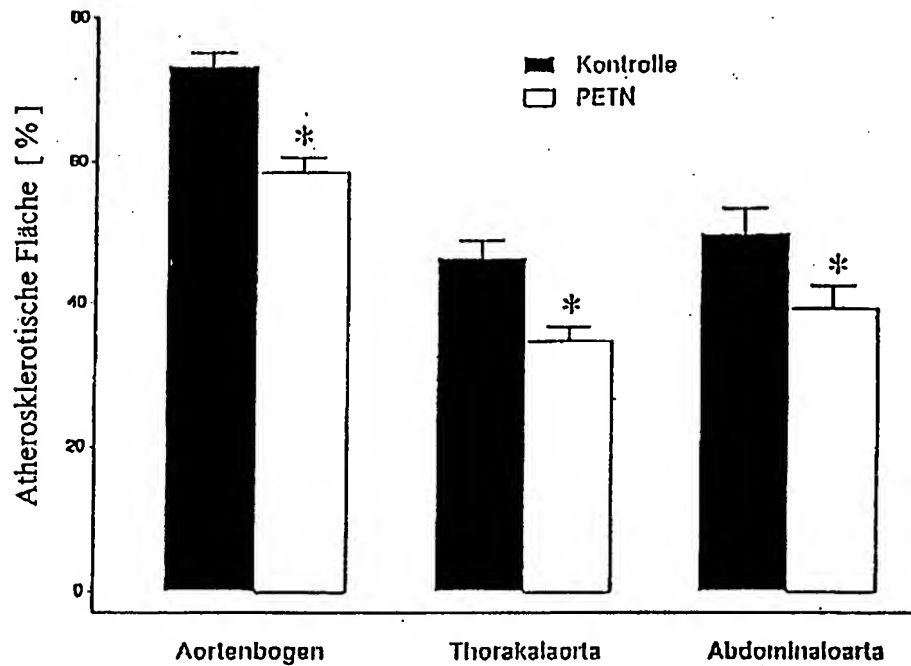


Abbildung 2:

Ausmaß atherosklerotischer Läsionen auf der luminalen Fläche verschiedener Abschnitte der Aorta nach Fütterung einer Cholesterol-Diät (0,75%; 15 Wochen) (ohne Kontrolle) und gleichzeitiger Gabe von PETN (6mg/kg/Tag). Die atherosklerotischen Läsionen wurden mit Sudan IV gefärbt und der Prozentsatz der gefärbten Fläche (bezogen auf die Gesamtfläche) mit Hilfe eines computergestützten Laser-Scanning Verfahrens bestimmt. PETN bewirkt eine signifikante Verminderung der Bildung atherosklerotischer Läsionen ($p < 0,05$).

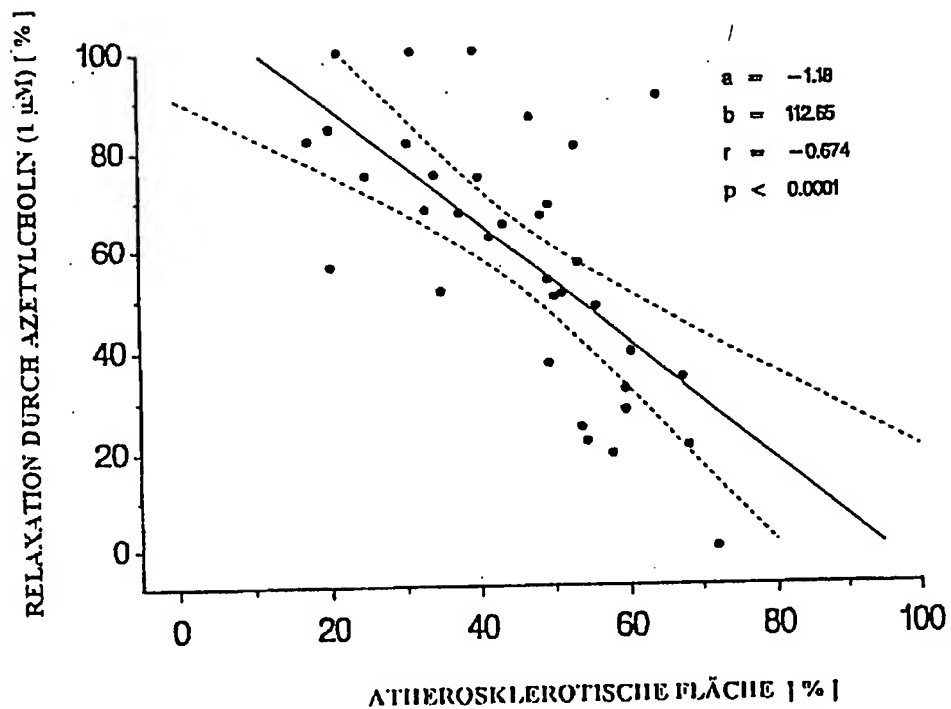


Abbildung 3:

Beziehung zwischen dem Ausmaß atherosklerotischer Läsionen auf der luminalen Fläche von Segmenten der thorakalen Aorta nach Fütterung einer Cholesterol-Diät (0,75%; 15 Wochen) und der im jeweils selben Segment vorher bestimmten maximalen Relaxation induziert durch 1 μ M Acetylcholin (Endothelfunktion). Je größer die Fläche der Läsionen, umso schlechter die Relaxation bzw. die Endothelfunktion.

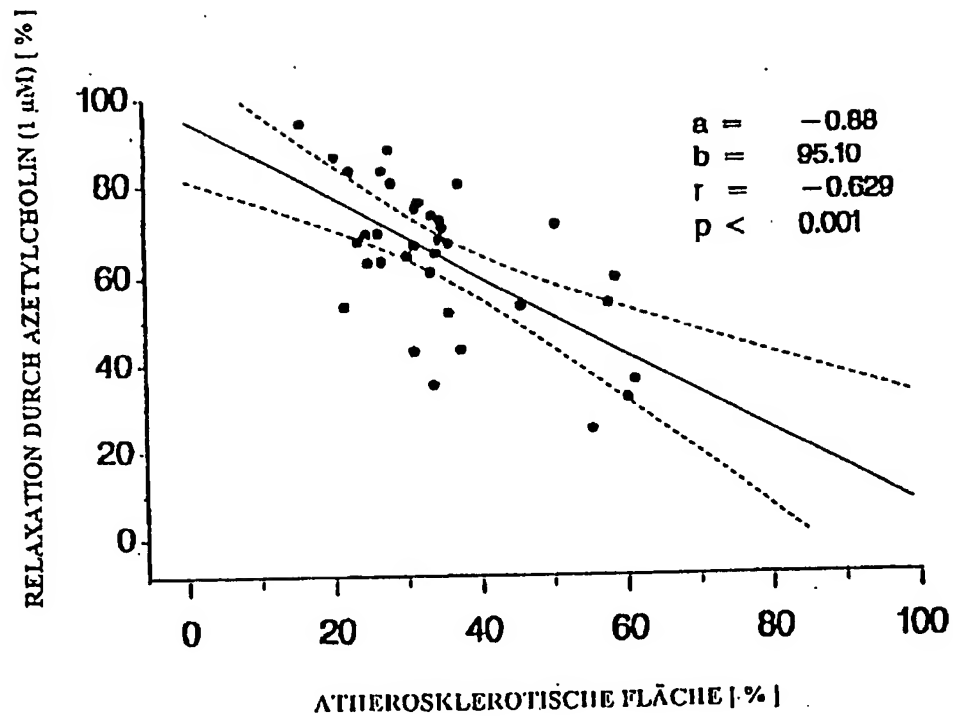


Abbildung 4:

Die gleiche Darstellung wie in Abbildung 3 nach gleichzeitiger Fütterung von Cholesterol und PETN.

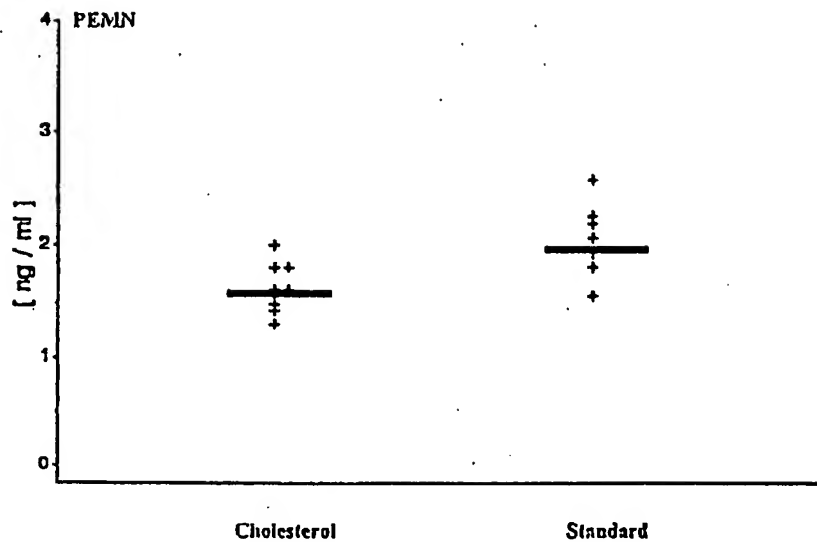


Abbildung 5:

Plasmaspiegel von Pentaerythritylmononitrat im Plasma weißer Neuseeländer Kaninchen nach 24 h Futterentzug vor der Blutentnahme, welche dem Akutversuch voraus ging. Das Standardfutter enthielt in beiden Fällen Pentaerythrityltetranitrat (150mg/kg) und bei der Cholesterolgruppe zusätzlich 0,75% Cholesterol. Die Konzentration von Pentaerythritylmononitrat wurde nach Aufarbeitung der Plasmaproben mittels Gaschromatographie/Massenspektroskopie quantitativ bestimmt.

Patentansprüche

1. **Verwendung** von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen,
5 von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase zur Prävention, Behandlung und Beseitigung endothelialer Dysfunktionen sowie von mit diesen Dysfunktionen einhergehenden und/oder durch sie hervorgerufenen Erkrankungen.
- 10 2. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß endotheliale Dysfunktionen sowie mit diesen einhergehende und/oder durch sie
15 hervorgerufene Erkrankungen
 Endothelschäden durch Hypercholesterinämie, Endothelschäden durch Hypoxie,
 Endothelschäden durch mechanische und chemische Noxen, insbesondere bei und nach medikamentöser und mechanischer Wiederöffnung stenosierter Gefäße z.B. nach perkutaner transluminaler Angiographie (PTA) und perkutaner transluminaler
20 Koronarangiographie (PTCA), Endothelschäden in der Postinfarktphase (endotheliale Dysfunktion bei Reperfusion), endothelial vermittelte Reokklusion nach Bypass-Operation, Durchblutungsstörungen peripherer Arterien sowie Herz- und Kreislauferkrankungen wie Atherosklerose, Hypertonie, inklusive pulmonaler und portaler Hypertonie, hypertone Herzkrankheit, diabetische Mikro- und Makroangiopathie,
25 koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz sind.
- 30 3. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Stimulation der löslichen Guanylatzyklase erfolgt.
- 35 4. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Stimulation der löslichen Guanylatzyklase direkt und/oder indirekt erfolgt.

5. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß indirekte Stimulatoren der Guanylatzyklase Verbindungen sind, welche Stimulatoren der
- 5 Guanylatzyklase freizusetzen vermögen oder deren enzymwirksame Konzentration anderweitig erhöhen und/oder gegenüber Inhibitoren der Guanylatzyklase antagonistisch wirken oder deren enzymwirksame Konzentration anderweitig erniedrigen.
- 10 6. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß als indirekte Stimulatoren der Guanylatzyklase
- 15 Kalziumantagonisten, insbesondere solche vom 1,4-Dihydropyridintyp, eingesetzt werden.
- 20 7. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß stickstoffmonoxidfreisetzende und/oder -übertragende Verbindungen eingesetzt werden.
- 25 8. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der Guanylatzyklase nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 5 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß stickstoffmonoxidfreisetzende und/oder -übertragende Verbindungen
- 30 organische Nitrate, insbesondere Glyceroltrinitrat (GTN), Pentaerythryltetranitrat (PETN), Isosorbid-5-mononitrat (ISMN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Mannitolhexanitrat, Inositolhexanitrat, Propatylnitrat, Trolnitrat, Nicorandil oder SPM 3672 sowie deren physiologisch verträgliche Derivate,
- 35 organische Nitrite wie Isoamylnitrit, Thionitrite, Thionitrate, S-Nitrosothiole wie S-Nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamin (SNAP), Nitrosoproteine,

- stickstoffmonoxidliberierende Furoxanderivate,
stickstoffmonoxidliberierende Sydnoniminderivate, insbesondere
Mesocarb, Molsidomin oder deren pharmakologisch wirksame Metaboliten,
Nitrosylkomplexverbindungen wie
5 Eisen-Nitrosylverbindungen, insbesondere Nitroprussid-Natrium, und
Stickstoffmonoxid (NO) selbst
sind.
- 10 9. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen,
von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der
Guanylatzyklase nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**,
daß als indirekte Stimulatoren der Guanylatzyklase Verbindungen eingesetzt werden, die
den endothelialen Kiningehalt erhöhen.
- 15
10. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden
Verbindungen, von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von
Stimulatoren der Guanylatzyklase nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**,
20 daß Verbindungen, die den endothelialen Kiningehalt erhöhen,
Stimulatoren der Kininrezeptoren wie Kinine oder analog wirkende Substanzen,
Stimulatoren der endothelialen Kininbildung oder
Inhibitoren des Kininabbaus wie
Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms
25 sind.
11. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen,
von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der
30 Guanylatzyklase zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Prävention,
Behandlung und Beseitigung endothelialer Dysfunktionen sowie von mit diesen
Dysfunktionen einhergehenden und/oder durch sie hervorgerufenen Erkrankungen.
- 35 12. Verwendung von stickstoffmonoxidfreisetzenden und/oder -übertragenden Verbindungen,
von Stimulatoren der endogenen Stickstoffmonoxidbildung oder von Stimulatoren der
Guanylatzyklase nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**,
daß diese Verbindungen mit anderen zur Behandlung von Herz-/Kreislaufkrankungen
angewandten Wirkstoffen, insbesondere mit solchen aus den Indikationsgruppen der

ACE-Hemmer, Antiatherosklerotika, Antihypertensiva, Betablocker, Cholesterinsenker, Diuretika, Kalziumantagonisten, Koronardilatatoren, Lipidsenker, peripheren Vasodilatoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer, kombiniert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 95/00421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/44 A61K31/21 A61K31/195 A61K31/34 A61K31/22
A61K33/08 A61K33/26 A61K38/55 A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARDIOVASC RES (ENGLAND), JUN 1993, VOL. 27, NO. 6, PAGE(S) 990-6, Yaghi MM et al 'Effects of nisoldipine upon endothelial dysfunction following ischaemic and peroxidative injury in the perfused rat heart.'	1-6, 11
Y	see the whole document ---	12
X	WO, A, 92 18002 (BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL) 29 October 1992	1-5, 7, 8, 11
Y	see the whole document ---	12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 1995

Date of mailing of the international search report

26. 07. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Stierman, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/00421

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BR J PHARMACOL (ENGLAND), MAR 1992, VOL. 105, NO. 3, PAGE(S) 557-62, Sobey CG et al 'Impaired endothelium-dependent relaxation of dog coronary arteries after myocardial ischaemia and reperfusion: prevention by amlodipine, propranolol and allopurinol.'	1-6,11
Y	see the whole document ---	12
X	HYPERTENSION (UNITED STATES), OCT 1991, VOL. 18, NO. 4 SUPPL, PAGE(S) II37-42, Clozel M 'Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension.'	1,2,9-11
Y	see the whole document ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), JUL 1993, VOL. 22, NO. 1, PAGE(S) 103-11, Kojda G et al 'Nitric oxide liberating, soluble guanylate cyclase stimulating and vasorelaxing properties of the new nitrate-compound SPM 3672.'	1-5,7,8,11
Y	see the whole document ---	12
X	Z KARDIOL (GERMANY), 1991, VOL. 80 SUPPL 5, PAGE(S) 3-6, Schrör K 'Endotheliale Faktoren und Thrombozytenfunktion.'	1,2,7,8,11
Y	see the whole document ---	12
X	J PHARMACOBIOLOGY (JAPAN), MAR 1992, VOL. 15, NO. 3, PAGE(S) 113-20, Higo K et al 'Protective effects of benidipine hydrochloride (KW-3049), a calcium antagonist, against experimental arterial calcinosis and endothelial dysfunction in rats.'	1-6,11
Y	see the whole document ---	12
X	J CARD SURG (UNITED STATES), MAR 1993, VOL. 8, NO. 2 SUPPL, PAGE(S) 325-8, Wallace A 'Do deficiencies of endothelial derived relaxing factor contribute to myocardial stunning?'	1-5,7,8,11
Y	see the whole document ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), MAR 1994, VOL. 23, NO. 3, PAGE(S) 415-23, Riezebos J et al 'Comparison of the antiatherogenic effects of isradipine and ramipril in cholesterol-fed rabbits: I. Effect on progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction.'	1-6,9-11
Y	see the whole document ---	12
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/DE 95/00421

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J INTERN MED (ENGLAND), APR 1994, VOL. 235, NO. 4, PAGE(S) 317-27, Wennmalm A 'Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease.'	1,2,7,8, 11
Y	see the whole document ---	12
X	PRESSE MED (FRANCE), OCT 16 1986, VOL. 15, NO. 35, PAGE(S) 1747-53, Jaillon P 'Traitement de l'angine de poitrine. Perspectives nouvelles.'	1-8,11
Y	see the whole document ---	12
X	AM J CARDIOL (UNITED STATES), SEP 24 1992, VOL. 70, NO. 8, PAGE(S) 30B-42B, Abrams J 'Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia.'	1-5,7,8, 11,12
Y	see the whole document ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), 1991, VOL. 18 SUPPL 10 PS36-41, Becker RH et al 'Low-dose felodipine treatment attenuates endothelial dysfunction in rabbits fed an atherogenic diet.'	1-6,11
Y	see the whole document ---	12
X	EUR J PHARMACOL (NETHERLANDS), JUL 2 1987, VOL. 139, NO. 1, PAGE(S) 19-30, Feelisch M et al 'Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase.'	1-5,7,8, 11
	see the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE95/00421

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-12
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please see annex

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Incomplete Search

II. Ambiguities,...etc.

Expressions such as "compounds that release and/or carry nitrogen monoxide", "stimulators of guanylate cyclase", "calcium antagonists", "organic nitrates", "thionitrites", etc., "stimulators of kinin receptors", etc., "inhibitors of the angiotensin-converting enzyme", "anti-atherosclerotics", "beta blockers", etc., do not make sufficiently clear what specific compounds are meant.

The search was therefore limited to the substances explicitly indicated in the claims and to the general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/00421

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9218002	29-10-92	US-A- 5385937	31-01-95
		AU-B- 660464	29-06-95
		AU-A- 1799192	17-11-92
		CA-A- 2108152	11-10-92
		EP-A- 0590092	06-04-94
		JP-T- 6509323	20-10-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten males Aktenzeichen

PCT/DE 95/00421

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/44 A61K31/21 A61K31/195 A61K31/34 A61K31/22
A61K33/08 A61K33/26 A61K38/55 A61K31/535

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CARDIOVASC RES (ENGLAND), JUN 1993, VOL. 27, NO. 6, PAGE(S) 990-6, Yaghi MM et al 'Effects of nisoldipine upon endothelial dysfunction following ischaemic and peroxidative injury in the perfused rat heart.'	1-6,11
Y	siehe das ganze Dokument	12
X	WO,A,92 18002 (BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL) 29. Oktober 1992	1-5,7,8, 11
Y	siehe das ganze Dokument	12
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juli 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26. 07. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stierman, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter.inales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00421

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BR J PHARMACOL (ENGLAND), MAR 1992, VOL. 105, NO. 3, PAGE(S) 557-62, Sobey CG et al 'Impaired endothelium-dependent relaxation of dog coronary arteries after myocardial ischaemia and reperfusion: prevention by amlodipine, propranolol and allopurinol.'	1-6,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	HYPERTENSION (UNITED STATES), OCT 1991, VOL. 18, NO. 4 SUPPL, PAGE(S) II37-42, Clozel M 'Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension.'	1,2,9-11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), JUL 1993, VOL. 22, NO. 1, PAGE(S) 103-11, Kojda G et al 'Nitric oxide liberating, soluble guanylate cyclase stimulating and vasorelaxing properties of the new nitrate-compound SPM 3672.'	1-5,7,8,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	Z KARDIOL (GERMANY), 1991, VOL. 80 SUPPL 5, PAGE(S) 3-6, Schrör K 'Endotheliale Faktoren und Thrombozytenfunktion.'	1,2,7,8,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	J PHARMACOBIOLOGY (JAPAN), MAR 1992, VOL. 15, NO. 3, PAGE(S) 113-20, Higo K et al 'Protective effects of benidipine hydrochloride (KW-3049), a calcium antagonist, against experimental arterial calcinosis and endothelial dysfunction in rats.'	1-6,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	J CARD SURG (UNITED STATES), MAR 1993, VOL. 8, NO. 2 SUPPL, PAGE(S) 325-8, Wallace A 'Do deficiencies of endothelial derived relaxing factor contribute to myocardial stunning?'	1-5,7,8,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), MAR 1994, VOL. 23, NO. 3, PAGE(S) 415-23, Riezebos J et al 'Comparison of the antiatherogenic effects of isradipine and ramipril in cholesterol-fed rabbits: I. Effect on progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction.'	1-6,9-11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J INTERN MED (ENGLAND), APR 1994, VOL. 235, NO. 4, PAGE(S) 317-27, Wennmalm A 'Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease.'	1,2,7,8, 11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	PRESSE MED (FRANCE), OCT 16 1986, VOL. 15, NO. 35, PAGE(S) 1747-53, Jaillon P 'Traitement de l'angine de poitrine. Perspectives nouvelles.'	1-8,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	AM J CARDIOL (UNITED STATES), SEP 24 1992, VOL. 70, NO. 8, PAGE(S) 30B-42B, Abrams J 'Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia.'	1-5,7,8, 11,12
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	J CARDIOVASC PHARMACOL (UNITED STATES), 1991, VOL. 18 SUPPL 10 PS36-41, Becker RH et al 'Low-dose felodipine treatment attenuates endothelial dysfunction in rabbits fed an atherogenic diet.'	1-6,11
Y	siehe das ganze Dokument ---	12
X	EUR J PHARMACOL (NETHERLANDS), JUL 2 1987, VOL. 139, NO. 1, PAGE(S) 19-30, Feelisch M et al 'Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase.'	1-5,7,8, 11
	siehe das ganze Dokument -----	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-12
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 Bitte siehe Anlage ../..!
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

Unvollstaendige Recherche,...
II. Unklarheiten,...etc.

Ausdruecke wie "stickstoffmonoxidfreisetzende und/oder -uebertragende Verbindungen", "Stimulatoren der Guanylatzyklase", "Kalziumantagonisten", "organische Nitrate", "Thionitrite" etc., "Stimulatoren der Kininrezeptoren" etc., "Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms", "Antiatherosklerotika", "Betablocker" etc. verdeutlichen nicht in ausreichender Weise, welche spezifischen Verbindungen gemeint sind.

Die Recherche beschraenkte sich deshalb auf die explizit in den Anspruechen genannten Substanzen und auf das allgemein erfinderische Konzept.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00421

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9218002	29-10-92	US-A- 5385937	31-01-95
		AU-B- 660464	29-06-95
		AU-A- 1799192	17-11-92
		CA-A- 2108152	11-10-92
		EP-A- 0590092	06-04-94
		JP-T- 6509323	20-10-94
